Aus der Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

Histologische Veränderungen am Nervus alveolaris mandibularis der Ratte unter dem Einfluß von Chloropercha, Ch-K-M, Guttapercha, Jodoformpaste und Kloroperka

Inaugural-Dissertation

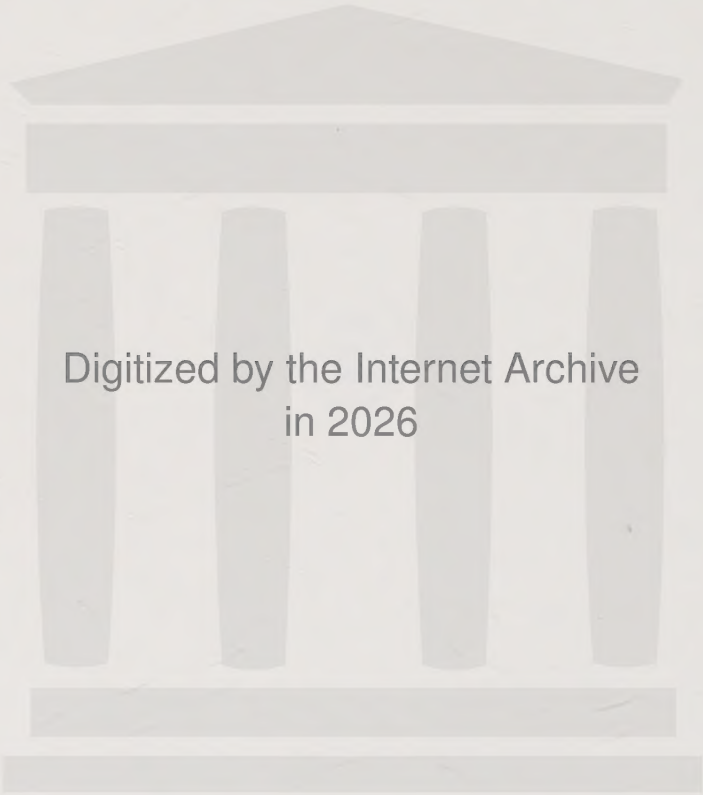
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
STEPHAN DINKELACKER
aus Stuttgart

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547603_0040

Aus der Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

Histologische Veränderungen am Nervus alveolaris mandibularis der Ratte unter dem Einfluß von Chloropercha, Ch-K-M, Guttapercha, Jodoformpaste und Kloroperka

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
STEPHAN DINKELACKER
aus Stuttgart

1983

Dekan: Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. R. Schmelzle
2. Berichterstatter: Professor Dr. U. Schmidt

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

INHALTSVERZEICHNIS

	Dank	2
1.	Einleitung und Problemstellung	3
2.	Materialien und Methode	4
2.1.	Verwendete Wurzelkanalfüllmaterialien	4
2.2.	Versuchstiere	4
2.3.	Versuchsdauer und Anzahl der Versuche	4
2.4.	Operation	4
2.4.1.	Arbeitsplatz und Instrumentarium	4
2.4.2.	Narkose	5
2.4.3.	Operationsvorbereitungen	5
2.4.4.	Operation	5
2.5.	Gewinnung der Nervenpräparate	6
2.5.1.	Töten der Tiere	6
2.5.2.	Präparation des Unterkiefers	7
2.5.3.	Einbettung in Araldit^{R}und Semidünnschnitt	7
2.5.3.1.	Freilegung des Nerven	7
2.5.3.2.	Einbettung in Araldit^{R}	7
2.5.3.3.	Trimmen, Schneiden und Färben der Präparate	8
2.5.3.4.	Auswertung	8
	Abbildungen zu Kapitel 2.	9
3.	Ergebnis	15
3.1.	Postoperativer Verlauf	15
3.2.	Makroskopische Beschreibung des Knochen	15
3.3.	Mikroskopische Auswertung der Nervenpräparate	15
3.3.1.	Allgemeine Vorbemerkungen	15
3.3.2.	Spezieller Teil	16
3.3.2.1.	Chloropercha	16
3.3.2.2.	Ch-K-M	19
3.3.2.3.	Guttapercha	21
3.3.2.4.	Jodoformpaste nach Walkhoff	22
3.3.2.5.	Kloroperka	25
4.	Diskussion	29
5.	Zusammenfassung	36
	Anhang	37
	Literaturverzeichnis	39

UNIV. LEIDEN BIB.

Dank:

Bei der Ausarbeitung, Durchführung und beim Abfassen der Arbeit wurde ich durch viele Leute unterstützt, denen ich ganz herzlich danken will:

Herrn Professor Dr. Dr. R. Schmelzle für die Überlassung des Themas und die schnelle Hilfe bei technischen Problemen;

Herrn Professor Dr. U. Schmid und Herrn Professor Dr. W. Schlote für die Hilfe bei der Auswertung der histologischen Präparate, Herrn Professor Schlote darüberhinaus für die freundliche Überlassung der Räumlichkeiten und Apparate seines Institutes;

den Herren Ulrich Dobler und Manfred Moser für die gute Zusammenarbeit im praktischen Teil der Arbeit; der Laborantin Heidi Munz, und den Photographinnen Retig und Beeth aus der Zahnklinik; und nicht zuletzt Frau Ursula Krauß für das Tippen der Arbeit.

1. Einleitung und Problemstellung

Die in der Zahnheilkunde bei der Wurzelkanalbehandlung und Wurzelkanalfüllung verwendeten Materialien müssen nicht nur physikalischen und chemischen Anforderungen genügen, sondern auch gewebeverträglich sein. Nachdem sich in den letzten Jahren verschiedene Arbeiten mit der Toxizität gebräuchlicher Materialien auf Zellkulturen (23, 26), Muskulatur, Bindegewebe und Knochen (1, 2, 3, 4, 8, 9, 12, 13, 15, 17, 21, 22, 25, 27, 28) beschäftigt haben, stellte sich nun die Frage nach der Neurotoxizität der verwendeten Substanzen.

Seit 1944 wurde in der Literatur immer wieder von Patienten berichtet, bei denen nach einer Wurzelbehandlung Nervenirritationen im Bereich des Nervus alveolaris inferior mit teilweisen und auch vollständigen Funktionsausfällen auftraten (5, 6, 10, 11, 19, 20, 24).

Diese klinischen Beobachtungen führten zur Frage nach der Ursache der Nervenschädigung nach Wurzelbehandlung. An folgende Faktoren ist zu denken:

- eine mechanische Schädigung durch das Aufbereitungsinstrument,
- eine primäre Druckschädigung durch das Material selbst,
- eine Kompression des Nerven durch ein reizbedingtes Ödem,
- die direkte toxische Wirkung der verwendeten Substanz,
- eine Infektion,
- oder an das Zusammenwirken mehrerer Faktoren.

Bisher liegen keine Arbeiten über die Neurotoxizität von Wurzelkanalfüllmaterialien vor. Dies war der Anlaß für die vorliegende tierexperimentelle Studie über die Verträglichkeit von Wurzelkanalfüllmaterialien am peripheren Nerven.

2. Materialien und Methode

2.1. Verwendete Wurzelkanalfüllmaterialien

Im Rahmen einer Untersuchung von Wurzelkanalfüllmaterialien, die im Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Tübingen, Verwendung finden, werden in dieser Arbeit folgende 5 Präparate vorgestellt.

a) Chloropercha (Fa. De Trey),[1]
b) Ch-K-M nach Prof. Walkhoff (Fa. Adolf Haupt),[1]
c) Guttapercha (Fa. De Trey),[1]
d) Jodoformpaste nach Prof. Walkhoff (Fa. Adolf Haupt),[1]
e) Kloroperka (Nygaard-Østby).[1]

Es handelt sich bei Ch-K-M um eine Flüssigkeit, bei Chloropercha, Jodoformpaste und Kloroperka um erhärtende Pasten und bei Guttapercha um einen Feststoff.

2.2. Versuchstiere

Es wurden weibliche Ratten der Rasse Sprague-Dawley in der Gewichtsklasse von 180-200 g verwendet, die in Einzelkäfigen gehalten und mit spezieller Rattentrockennahrung gefüttert wurden.

2.3. Versuchsdauer und Anzahl der Versuche

Die genannten Materialien wurden jeweils 7 Tieren appliziert. Die Liegedauer betrug 3 Stunden, 3 Tage, 7 Tage, 14 Tage und 60 Tage. Für die Liegedauer von 7 und 60 Tagen wurden aus Sicherheitsgründen jeweils zwei Tiere operiert.

2.4. Operation

2.4.1. Arbeitsplatz und Instrumentarium

Es stand ein mikrochirurgischer Arbeitsplatz mit einem Operationsmikroskop vom Typ Op-Mi 1 (Fa. Zeiss, Oberkochen) und einem aus Teilen des zahnärztlichen Instrumentariums zusammengestellten Operationsbesteck zur Verfügung (s. Abb. 1). Als Nahtmaterial wurde Vicryl^{R} 5-0, atraumatisch

(Fa. Ethicon) sowohl für die Muskel- als auch für die Hautnaht verwendet.

2.4.2. Narkose

Verwendet wurde ein Gemisch aus Nembutal^{R} (Pentobarbital) und isotoner Kochsalzlösung im Verhältnis 1:1, wovon 0,2 ml pro 100 g Körpergewicht intraperitoneal injiziert wurden.

2.4.3. Operationsvorbereitungen

Es wurde unter Einhaltung aseptischer Kautelen operiert. Nach der sterilen Abdeckung des Operationstisches wurde das Tier, dessen rechte Kopfseite rasiert war, auf die linke Seite gelagert und auf der Unterlage fixiert. Die Abdeckung erfolgte mit steriler Papierfolie, so daß nur der Kopf freilag. Das Operationsgebiet wurde mit Betaisodona^{R}-Lösung desinfiziert. Wegen der starken Ausleuchtung des Operationsgebietes wurde das Auge des Tieres auf der Seite des Operationsgebietes zum Schutz der Cornea mit einem Tupfer abgedeckt.

2.4.4. Operation

Zunächst wurde ein vertikaler Hautschnitt über dem M. masseter angelegt, der von der Mitte zwischen Auge und Ohr bis an den Rand der Mandibula genau zwischen Angulus mandibulae und den Nagezähnen reichte. Die Haut wurde bis auf die Faszie des M. masseter durchtrennt, über welchen zwei Äste des N. facialis horizontal verlaufen. Zwischen diesen wurde der M. masseter auf einer Länge von 1 cm horizontal in Faserrichtung durchtrennt (Abb. 2). Mit einem kleinen Raspartorium wurde der Muskel zusammen mit dem Periost vom Knochen vorsichtig nach oben und unten abgeschoben. Nach sorgfältiger Blutstillung und Einsetzen eines stumpfen Wundhakens nach Langenbeck traf man auf einen Höcker im Unterkieferknochen, durch den die Keimanlage des Nagezahns rötlich durchschimmerte. Oberhalb davon sah man den N. mandibularis als weißliches Band durch den Knochen durchscheinen (Abb. 3), den man bis 2 mm vor den Höcker nach distal verfolgte. Hier war die günstigste Stelle zur Eröffnung des Mandibularkanals, da hier der Nerv nur von einer sehr dünnen Knochenschicht bedeckt war. Unter Kontrolle mit dem Operationsmikroskop wurde der Knochen auf einer Strecke von 1-2 mm ausgedünnt, indem man mit einem Scaler (Zahnsteinentfernungsinstrument) solange vorsichtig kratzte, bis nur noch eine seidenpapierdünne Knochenschicht stehenblieb. Diese wurde am Rand des Kanals in Kanalrichtung eingeritzt und mit dem zahnärztlichen

Spatel abgehoben, ohne daß der direkt darunter verlaufende Nerv tangiert oder gar beschädigt wurde. Man hatte so ein ca. 1x2 mm großes Fenster zum Canalis mandibularis hergestellt (Abb. 4). Nach sorgfältiger Trockenlegung des Operationsgebietes mit Tupfern wurde eine glasstecknadelkopfgroße Menge des Materials mit dem zahnärztlichen Spatel in das Fenster in direkten Kontakt mit dem Nerven gebracht (Abb. 5). Bei Ch-K-M wurden zwei Tropfen auf das Fenster getropft. Nach Antrocknung des Materials wurden die Muskelränder über dem Knochen adaptiert und mit 2-3 Nähten versorgt. Danach wurde die Haut mit Einzelknopfnähten verschlossen und mit Nobecutan^{R}-Sprühverband abgedeckt (Abb. 6). Postoperativ wurden die Tiere bis zum Abklingen der Narkosewirkung überwacht.

2.5. Gewinnung der Nervenpräparate

2.5.1. Töten der Tiere

Nach 3h, 3d, 7d, 14d, 60d postoperativ wurden die Tiere getötet. Über einen Katheter wurde 4% gepuffertes Paraformaldehyd in die operativ freigelegte Arteria carotis communis rechts zur intravitalen Fixierung des Nerven infundiert. Dazu wurden die narkotisierten Tiere auf dem Rücken gelagert. Die Haut des Halses wurde längs vom Angulus mandibulae bis zur oberen Thoraxapertur rechts paramedian durchtrennt. Die Vena jugularis interna wurde aufgesucht und mit einem Faden angeschlungen. Dann wurde unterhalb der Schilddrüse die Halsmuskulatur medial des M. sterncleidomastoideus stumpf durchpräpariert. Man traf so auf die Trachea, neben der die A. carotis communis verläuft. Sie hat einen Durchmesser von 0,5-0,8 mm. Die Arterie wurde mit einer kleinen Klemme unterfahren und vorsichtig von dem sie begleitenden Nervus vagus und der Bindegewebsscheide befreit. Die Arterie wurde herzwärts mit einer kleinen Péan'schen Klemme abgeklemmt, cranial mit einem Faden angeschlungen (Abb. 8). Nun wurde die Arterie unter dem Operationsmikroskop durch einen kleinen Schnitt mit einer geraden spitzen Schere zwischen Klemme und Faden eröffnet, dann wurde ein speziell zugespitzter Kindervenenkatheter (Ø 0,5 x 1 mm) eingeführt (Abb. 9). Der in der A. carotis communis liegende Katheter wurde mit dem Faden fixiert. Nach Durchtrennung der Vena jugularis interna wurden ca. 20 ml 4% gepuffertes Paraformaldehyd langsam über den Katheter infundiert. Es kam zum Exitus der Tiere, es trat eine Kieferklemme auf, Haut und Schleimhaut wurden blaß. Anschließend wurden die Tiere dekapitiert.

2.5.2. Präparation des Unterkiefers

Zunächst wurde die Haut über dem M. masseter entfernt. Dann suchte man sich den Austrittspunkt des Nerven aus dem Foramen mentale auf und durchtrennte ihn dort scharf. Danach wurde der Eintrittspunkt in das Foramen mandibulare freipräpariert und auch dort der Nerv scharf durchtrennt. Man befreite nun die rechte Unterkieferhälfte von allen Muskeln und Weichteilen und löste sie nach Durchtrennung der vorderen Syndesmose aus dem Kopf der Ratte heraus. Die so freipräparierte Unterkieferhälfte wurde in 4% gepuffertem Paraformaldehyd weiterfixiert und in Zentrifugengläsern aufbewahrt (Abb. 10-12).

2.5.3. Einbettung in Araldit und Semidünnschnitt

2.5.3.1. Freilegung des Nerven

Der Nerv wurde in Araldit eingebettet. Dazu mußte er aus dem Knochen herauspräpariert werden. Unter der Stereoauflichtlupe wurde die Operationsstelle am Knochen aufgesucht und dort der Kanal des Nerven auf einer Länge von 0,5-1 cm eröffnet. Nun lag der Nerv gut sichtbar frei und wurde am proximalen und distalen Ende des eröffneten Kanals scharf mit der Mikroschere durchtrennt. Auf diese Weise entstanden drei ca. 0,5 cm lange Teile des Nerven, von denen der mittlere die Applikationsstelle des Materials am Nerven enthielt. Das proximale Stück wurde aus dem Foramen mandibulare, das distale aus dem Foramen mentale gezogen. Das mediale Stück wurde mit der Mikropinzette aus dem eröffneten Kanal gehoben. Alle drei Teile kamen in gesonderte Gläschen mit Cacodylatpuffer zur weiteren Bearbeitung.

2.5.3.2. Einbettung in Araldit^{R}

Die Nervenstücke wurden nach dem in der Abteilung für submikroskopische Pathologie am Pathologischen Institut der Universität Tübingen gebräuchlichen Rezept[1] in Araldit^{R} eingebettet. Die Nerven wurden in jeder Lösung 30 min belassen. Am Ende wurde der Kunststoff im Brutschrank bei 60°C auspolimerisiert. Man hatte auf diese Weise von jedem Nerven drei schneidbare Araldit blöcke erhalten.

---

[1] Rezept im Anhang

2.5.3.3. Trimmen, Schneiden und Färben der Präparate

Die Blöcke wurden mit dem Trimmgerät TM 60 der Firma Reichert, Austria bis zur Mitte des darin eingebetteten Nervenstücks heruntergetrimmt. Nach dem Trimmen wurden die Blöcke mit dem Ultramikrotom MT 2 der Firma Porter-Blum semidünn geschnitten. Die Schnittdicke betrug 0.8 µm. Die Schnitte wurden anschließend mit Toluidinblau durch Auftropfen gefärbt. Es wurden von jedem Block zwei Objektträger mit jeweils 15-20 Schnitten angefertigt.

2.5.3 4. Auswertung

Die Präparate wurden mit dem Zeiss Mikroskop 470600 bei 25-, 100- und 400-facher Vergrößerung ausgewertet. Die mikroskopischen Photographien wurden mit dem Zeiss Ultraphotoskop II in verschiedenen Vergrößerungen gemacht.

Abbildungen zu Kapitel 2
Materialien und Methode

Abb. 1 Operations-Instrumentarium

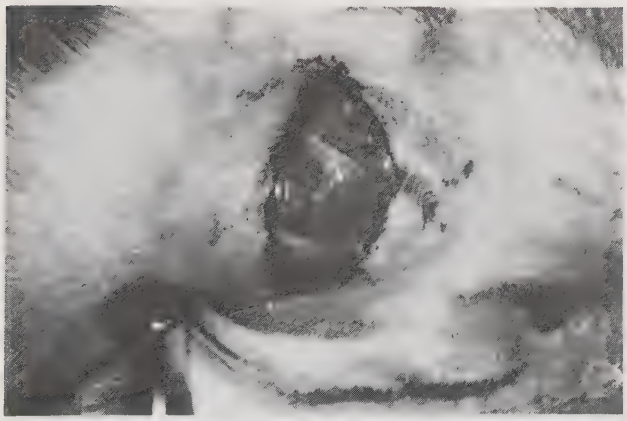


Abb. 2. Situs nach Hautschnitt

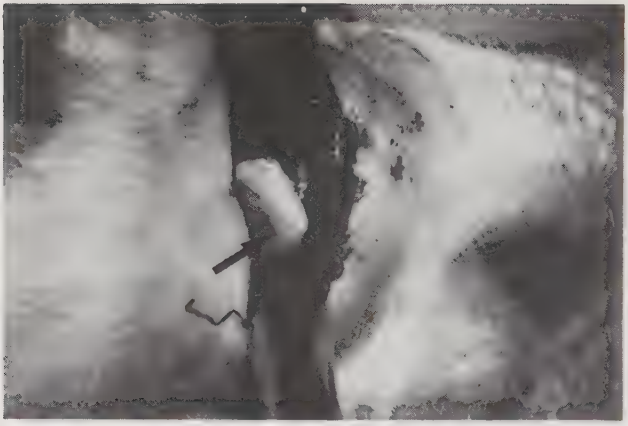


Abb. 3. Freiliegender Knochen
(Pfeil: Verlauf des N. alv. mand. unter dem Knochen)

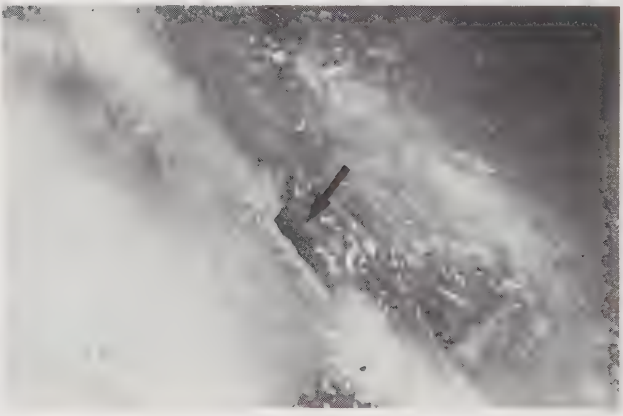


Abb. 4. Eröffneter Canalis mandibularis
(postmortal aufgenommen)
(Pfeil: N. alv. mand. im Knochenfenster sichtbar)

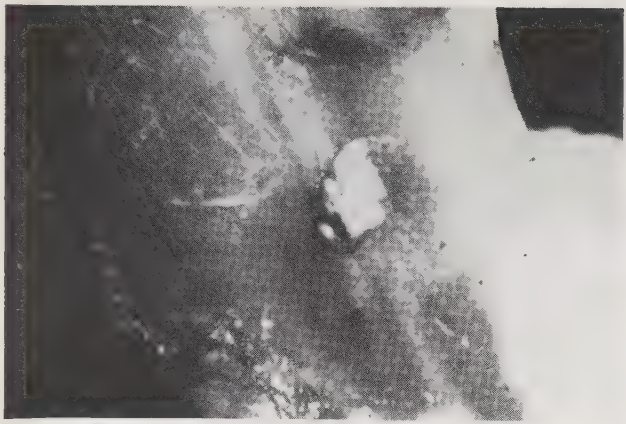


Abb. 5. Eingebrachtes Material (Chloropercha)
(p.m. aufgenommen)

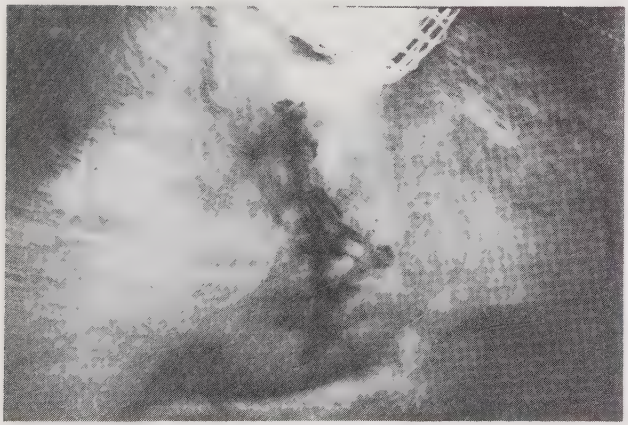


Abb. 6. Hautnaht post operationem

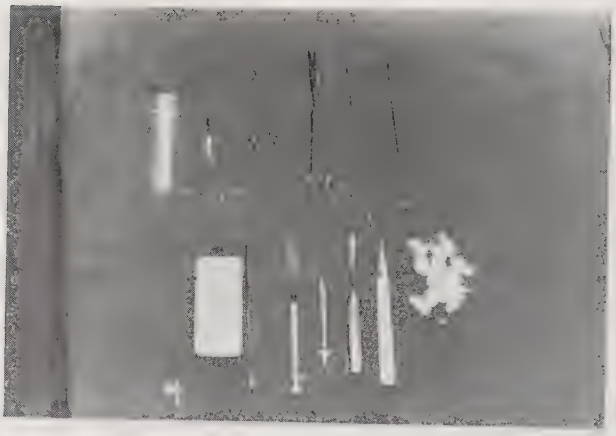


Abb. 7. Besteck zur intravitalen Fixierung

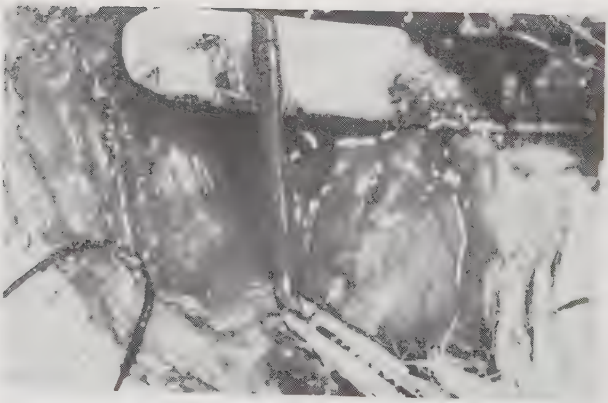


Abb. 8. Angeschlungene V. jugularis
A. carotis comm. freigelegt und abgeklemmt

Abb. 9. Eingeführter Katheter in der A. carotis comm.

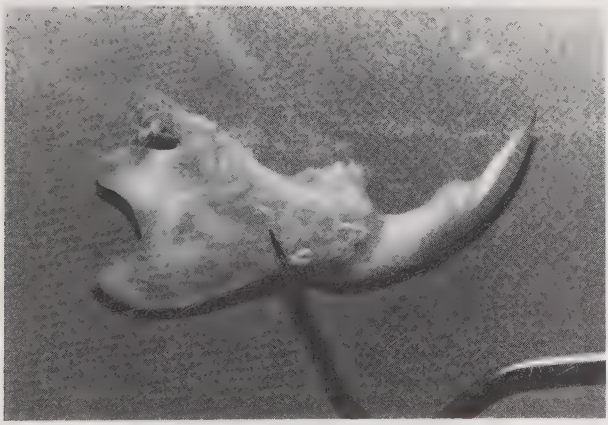


Abb. 10. Freipräparierter Unterkiefer, die Sondenspitze zeigt auf den freigelegten Nervus mandibularis

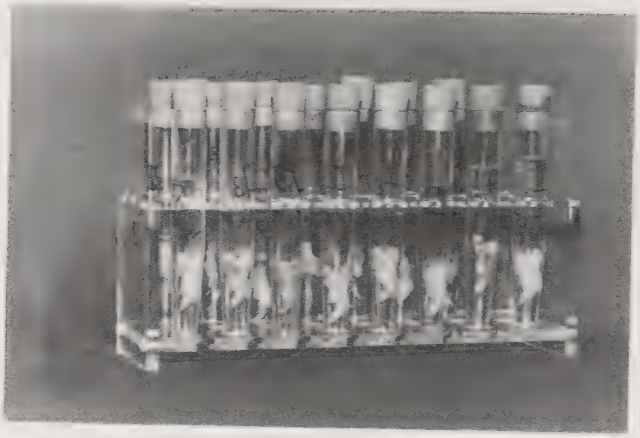


Abb. 11. Fixierte Unterkiefer in Zentrifugen-Gläsern

Abb. 12. Zentrifugen-Glas mit Unterkiefer
(Aufbringungsstelle deutlich sichtbar)

3. Ergebnis

3.1. Postoperativer Verlauf

Die operierten Tiere erwachten ca. 3-5h nach Narkosebeginn und begannen am selben Tag wieder zu fressen und zu trinken. Postoperativ trat eine Schwellung der operierten Gesichtshälfte auf, die sich nach ca. 3 Tagen völlig zurückgebildet hatte. Nach 7 Tagen war die Wunde äußerlich verheilt, die Fäden abgefallen oder durch die Tiere abgenagt. Nach 3 Wochen waren äußerlich keine Folgen der Operation zu sehen. Wundheilungsstörungen und Infektionen des Operationsgebietes traten nicht auf. Waren anfangs während der Narkose einige Tiere verstorben, so verloren wir postoperativ kein einziges Tier.

3.2. Makroskopische Beschreibung des Knochen

Die Applikationsstelle am Unterkiefer konnte bei allen Tieren bei der Präparation wieder aufgefunden werden. Nach 3h, 3d und 7d waren noch keine reparativen Vorgänge zu beobachten; die Materialien lagen noch an Ort und Stelle. Nach 14d zeigten sich erste Kallusbildungen, zum Teil aber auch areaktive Knochenwunden unabhängig vom eingebrachten Material. Nach 60d war es bei den meisten Knochen zu starker Kallus- und Knochenbildung um das eingebrachte Material gekommen, das zum Teil völlig von Kallus eingeschlossen war.

3.3. Mikroskopische Auswertung der Nervenpräparate

3.3.1. Allgemeine Vorbemerkungen

Folgende Strukturen des Nerven wurden bei der histologischen Auswertung berücksichtigt.

- Form und Verhalten der Nervenfasern, der Axone und Myelinscheiden
- Auftreten von verschiedenen Zellen
- Verhalten des Peri- und Endoneuriums.

Folgendes Bewertungsschema hat sich als zweckmäßig erwiesen und wurde der Auswertung zugrunde gelegt.
Schädigungsgrad:

0 keine pathologischen Veränderungen des Nervenquerschnitts,
X zahlreiche Nervenfasern mit unterschiedlich breiten Myelinscheiden. Auffallend viele Schmidt-Lantermann'sche Übergänge.

Vereinzelte Nervenfaseruntergänge.
Leichte Vermehrung der Schwann'schen Zellen.

XX Herdförmige Schädigung des Nervenquerschnitts mit allen Stadien von Nervenfaseruntergängen. Auftreten von Neurophagen und vereinzelt Riesenzellen.
Aufgelockertes Endoneurium.

XXX Der überwiegende Teil der Nervenquerschnitte weist alle Stadien von Nervenfaseruntergängen auf.
Starke Vermehrung von Schwann'schen Zellen und Neurophagen, vereinzelt Riesenzellen und Fibroblasten.
Verbreiterung des Endoneuriums und zum Teil des Perineuriums.

3.3.2. Spezieller Teil

3.3.2.1. Chloropercha

a) 3 Stunden
Schädigungsgrad: 0
Der Nervenquerschnitt zeigt keine pathologischen Veränderungen.

b) 3 Tage
Schädigungsgrad: XXX
Befund: Das Präparat zeigt 2 Faszikelquerschnitte, wobei der eine völlig intakt erscheinende Nervenfasern aufweist. Der andere zeigt in einem Gebiet, das über 50% des Querschnitts ausmacht, alle Stadien von Nervenfaseruntergängen mit verbreitertem Endoneurium und zahlreichen Neurophagen.

c) 7 Tage
Schädigungsgrad: XX-XXX
Befund: Das Präparat von der Aufbringungsstelle des Medikaments zeigt mehrere unterschiedlich große Faszikelquerschnitte, wobei ein Faszikel auffallend viele, über den gesamten Querschnitt verteilte Nervenfasern mit verdickten, aufgetriebenen Myelinscheiden aufweist. Eine Randzone zeigt untergehende Nervenfasern und ein verbreitertes Endoneurium (Abb. 13).

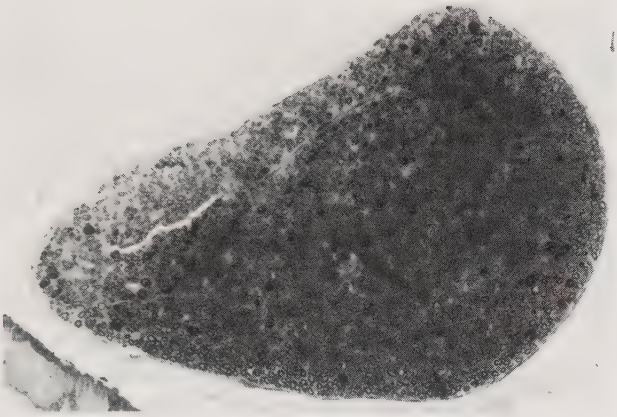


Abb. 13. Nervus mandibularis der Ratte 7 Tage nach Anlagern von Chloropercha.(Vergrößerung 64:1.)
(Pfeil: Quetsch-Artefakt)

Das distale Nervenstück zeigt in einer Fläche von über 50% des Nervenquerschnitts völlig untergegangene Nervenfasern mit zahlreichen Neurophagen und Fibroblasten. Das Endoneurium ist aufgelockert und erscheint faserreich (Abb. 14).

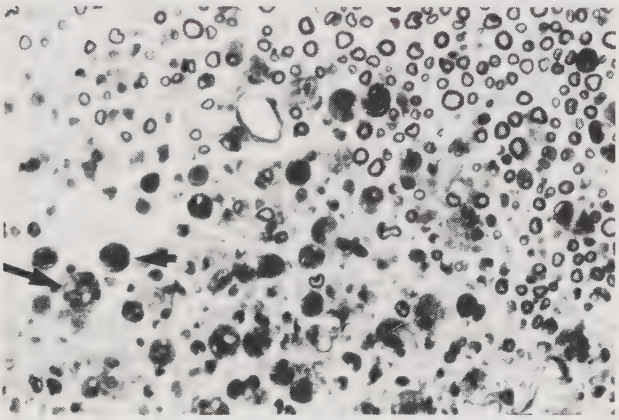


Abb. 14. N. alv. mand. der Ratte 7 Tage nach Aufbringen von Chloropercha distal der Aufbringungsstelle. (Vergrößerung 160:1).
(Pfeil: Neurophage mit phagozytierten Nervenfasertrümmern.)

d) 14 Tage

Schädigungsgrad: X

Befund: 2 Nervenquerschnitte, wobei der kleinere ein gleichmäßiges Nervenfaserbild aufweist, während der größere auffallend viele Nervenfasern aufweist, die bei relativ großem Axondurchmesser sehr dünne Myelinscheiden erkennen lassen.

e) 60 Tage

Schädigungsgrad: XXX

Befund: Der nierenförmige, längliche Nervenquerschnitt zeigt nur noch an seiner Konvexseite regelrechte Nervenfasern. An den Spitzen und an der Konkavseite des Nerven befindet sich viel Bindegewebe. Das Endoneurium ist dort bindegewebig umgebaut. Das Perineurium ist verdickt. Neben dem Nerven liegt ein bindegewebig abgekapselter Fremdkörper, der Reste des eingebrachten Materials enthält. Zwischen Nerv und Fremdkörper liegt ein fibroblastenreiches Bindegewebe, das zahlreiche Nervenfaserregenerate enthält (Abb. 15).

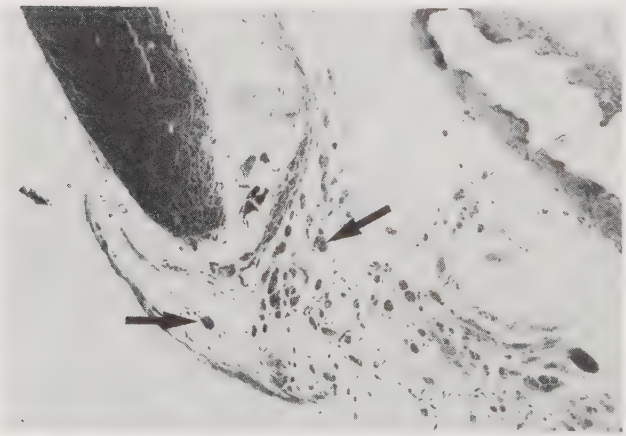


Abb. 15. N. alv. mand. der Ratte 60 Tage nach Aufbringen von Chloropercha. (Vergrößerung 40:1.)
(Pfeil: Nervenfaserregenerat)

3.3.2.2. Ch-K-M

a) 3 Stunden

Schädigungsgrad: X

Befund: Ein Bezirk, der etwa 30% des Nervenquerschnitts ausmacht, weist Nervenfasern auf, die auffallend viele Schmidt-Lantermann'sche Inzisuren besitzen. Zahlreiche Nervenfasern zeigen dort einen aufgetriebenen Axondurchmesser mit schmalen, zum Teil schwach angefärbten Myelinscheiden. Das Endoneurium ist verbreitert, Schwann'sche Zellen sind leicht vermehrt (s. Abb. 16).

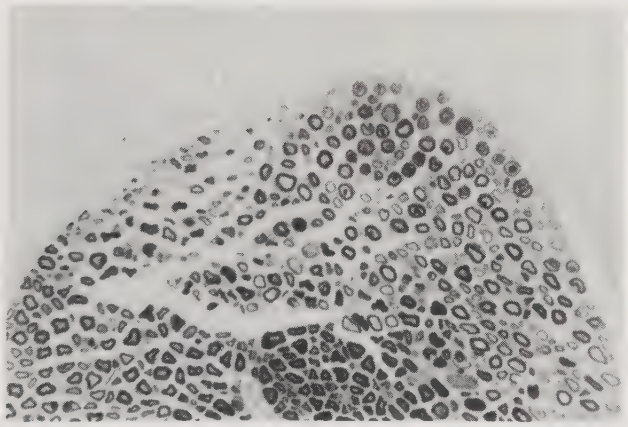


Abb. 16. N. mand. der Ratte 3 Stunden nach Auftropfung von Ch-K-M. (Vergrößerung 160:1.)

b) 3 Tage

Schädigungsgrad: 0

Befund: Der Nervenquerschnitt zeigt keinen pathologischen Befund.

c) 7 Tage

Schädigungsgrad: XXX

Befund: An der Aufbringungsstelle weist einer der beiden dargestellten Faszikelquerschnitte keine pathologischen Veränderungen auf. Der andere zeigt in einer schmalen Randzone Nervenfaseruntergänge mit zahlreichen Schwann'schen Zellen. Das angrenzende Perineurium ist verdickt und fibroblastenreich.

Distal der Aufbringungsstelle weisen weniger als 50% der Faszikelquerschnitte intakte Axone auf. Das übrige Gebiet zeigt alle Stadien von Nervenfaseruntergängen mit zum Teil verdickten und aufgequollenen Myelinscheiden. Das Endoneurium ist verbreitert und faserreich.

Die Gefäße im gesamten Querschnitt sind erweitert (Abb. 17).

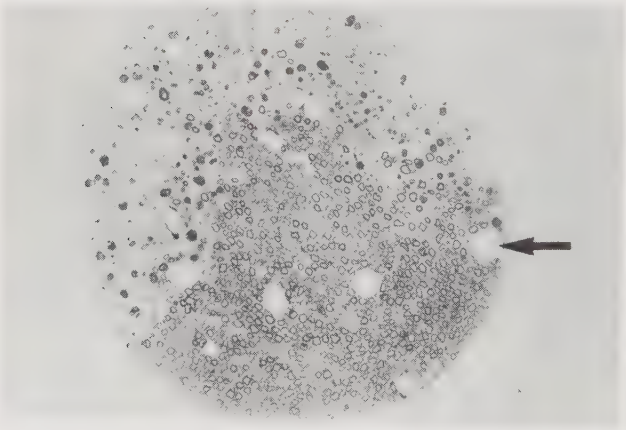


Abb. 17. N. mand. der Ratte 7 Tage nach Auftropfung von Ch-K-M. (Vergrößerung 64:1.)
(Pfeil: Dilatiertes Gefäß)

d) 14 Tage

Schädigungsgrad: X

Befund: Der Nervenquerschnitt weist viele Schmidt-Lantermann' sche Inzisuren sowie in etwa der Hälfte der Fläche Nervenfasern auf, die auffallend schmale Myelinscheiden bei zum Teil normal großen Axonen haben. Das Nervenfaserbild ist unruhig. Das Perineurium ist sehr zell- und gefäßreich.

e) 60 Tage

Schädigungsgrad: O

Befund: Bei 2 dargestellten Nervenquerschnitten zeigt ein Faszikel in einem großen Bezirk auffallend viele Nervenfasern mit verkleinertem Axondurchmesser und schmalen Myelinscheiden neben solchen mit großem Axondurchmesser und schmalen Myelinscheiden.

3.3.2.3. Guttapercha

a) 3 Stunden

Schädigungsgrad: O

Befund: Der Nervenquerschnitt zeigt keinen pathologischen Befund.

b) 3 Tage

Schädigungsgrad: O

Befund: Der Nervenquerschnitt zeigt keinen pathologischen Befund.

c) 7 Tage

Schädigungsgrad: XXX

Befund: Man sieht zwei Nervenquerschnitte, wobei in den einen ein Knochensplitter eingespießt ist. Beide Querschnitte zeigen weitgehend in Degeneration begriffene Nervenfasern. Es finden sich nur noch vereinzelt angefärbte Myelinscheiden. Massives Auftreten von Makrophagen. Das Endoneurium ist verbreitert. Abb. 18 zeigt den Querschnitt distal der Aufbringungsstelle des Materials. Man erkennt eine völlige Faszikeldegeneration.

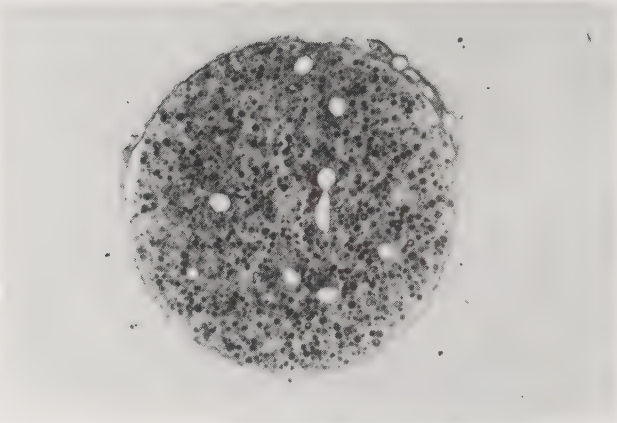


Abb. 18. N. alv. mand. der Ratte 7 Tage nach Aufbringung von Guttapercha, distal der Aufbringungsstelle. (Vergrößerung 40:1)

d) 14 Tage

Schädigungsgrad: 0

Befund: Der Nervenquerschnitt zeigt keine pathologischen Befunde.

e) 60 Tage

Schädigung: 0

Befund: Der Nervenquerschnitt zeigt keine pathologischen Befunde.

3.3.2.4. Jodoformpaste nach Walkhoff

a) 3 Stunden

Schädigungsgrad: X

Befund: An der Aufbringungsstelle zeigt von 2 dargestellten Nervenfaszikeln ein Querschnitt in einer schmalen Randzone Nervenfasern mit nur schwach angefärbten, verdickten Myelinscheiden (Abb. 19). Distal der Aufbringungsstelle zeigt sich keine pathologische Veränderung.

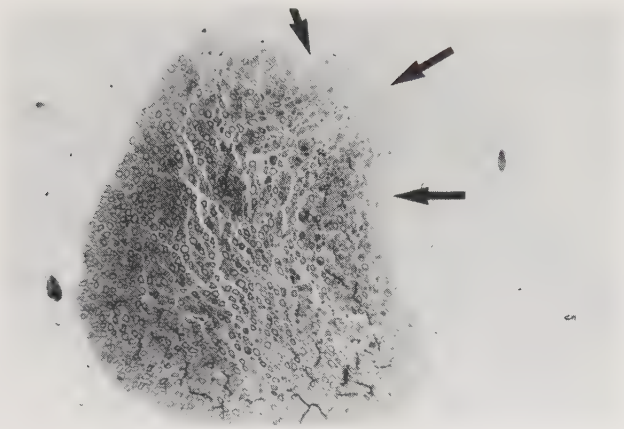


Abb. 19. N. mand. der Ratte 3 Stunden nach Aufbringen von Jodoformpaste. (Vergrößerung 64:1)
(Pfeil: Geschädigte Zone)

b) 3 Tage

Schädigungsgrad: XXX

Befund: Von den 2 dargestellten Nervenfaszikeln zeigt ein Querschnitt an der Aufbringungsstelle im größten Teil seiner Fläche ausschließlich im Untergang befindliche Nervenfasern. Es treten reichlich Neurophagen mit phagozytierten Myelinscheidentrümmern auf. Distal der Aufbringungsstelle kommt es auch zur vollständigen Degeneration der Nervenfasern. Abb. 20 zeigt einen Ausschnitt des zerstörten Nervenfaszikel an der Aufbringungsstelle.

c) 7 Tage

Schädigungsgrad: XXX

Befund: Bei den 2 dargestellten Faszikelquerschnitten zeigt einer einen Befund, der dem unter 3.3.2.4.b) weitgehend entspricht.

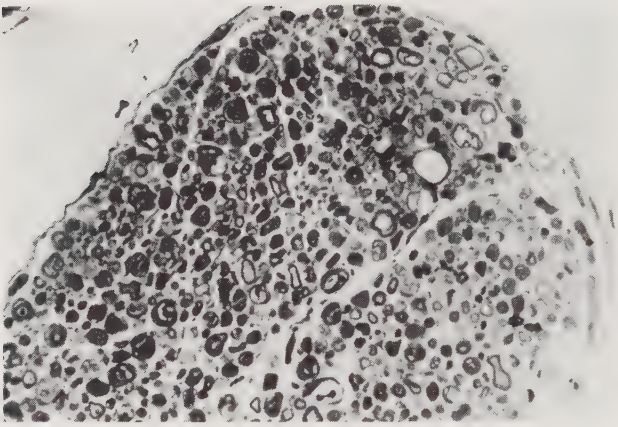


Abb. 20. N. mand. der Ratte 3 Tage nach Anlagerung von Jodoformpaste. (Vergrößerung 160:1). Es sind keine regelrechten Nervenfasern zu sehen.

d) 14 Tage

Schädigungsgrad: X

Befund: Der Faszikelquerschnitt zeigt in einer Randzone Herde, die Nervenfasern mit sehr schmalen Myelinscheiden enthalten. Das Endoneurium ist in diesen Herden verbreitert. Es treten einzelne Mastzellen auf.
Distal der Aufbringungsstelle zeigt der Querschnitt zwei Areale mit auffallender Armut an Nervenfasern.

e) 60 Tage

Schädigungsgrad: X

Befund: Der Nervenquerschnitt weist intakte Nervenfasern auf. In einem breiten Bezirk erkennt man jedoch auffallend viele Nervenfasern mit schmalen Myelinscheiden, die sich deutlich von der restlichen Fläche des Querschnitts abheben (Abb. 21).

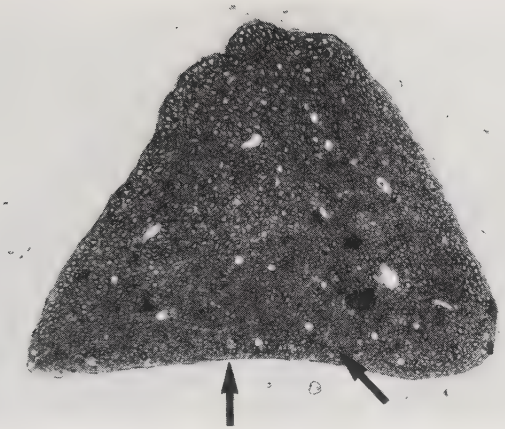


Abb. 21. N. mand. der Ratte 60 Tage nach Aufbringen von Jodoformpaste. (Vergrößerung 64:1)
Im oberen Teil sind normal große Nervenfasern, unten viele kleine mit schmalen Myelinscheiden (Pfeil).

3.3.2.5. Kloroperka

a) 3 Stunden

Schädigungsgrad: 0

Befund: Der Nervenquerschnitt zeigt keine pathologischen Veränderungen.

b) 3 Tage

Schädigungsgrad: XX

Befund: Von 2 dargestellten Nervenquerschnitten läßt einer in einer umschriebenen Randzone alle Stadien von Nervenfaseruntergängen erkennen. Ein Ausläufer dieser Zone erstreckt sich durch den gesamten Querschnitt (Abb. 22, Pfeil).

Das Perineurium ist verdickt und fibroblastenreich.

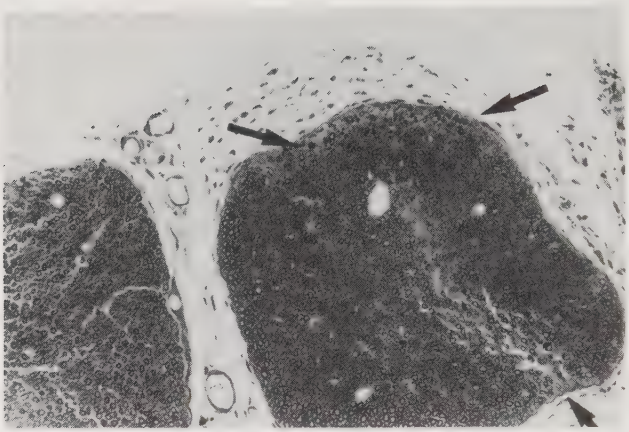


Abb. 22. N. mand. der Ratte 3 Tage nach Aufbringung von Kloroperka. (Vergrößerung 64:1)
(Pfeil: untergegangene Nervenfasern).
Auch distal der Aufbringungsstelle des Materials zeigt sich eine Randzone mit untergegangenen Nervenfasern.

c) 7 Tage

Schädigungsgrad: 0

Befund: Der Nerv zeigt keine pathologischen Veränderungen.

d) 14 Tage

Schädigungsgrad: 0

Befund: Der Nerv zeigt keine pathologischen Veränderungen.

e) 60 Tage

Schädigungsgrad: X

Befund: In einer breiten Randzone zeigt der Nervenquerschnitt auffallend viele Nervenfasern mit dünner Myelinscheide. Das Endoneurium ist verbreitert.

Medikament/Zeit	3 h	3 d	7 d	14 d	60 d
Chloropercha	X	0	XXX	X	0
Ch-K-M	0	XXX	XX-XXX	X	XXX
Guttapercha	0	0	XXX	0	0
Jodoformpaste	X	XXX	XXX	X	X
Kloroperka	0	XX	0	0	X

Schaubild Nr. 1
Überblick über die bei den einzelnen Medikamenten nach der jeweiligen Liegezeit des Materials beobachteten Schädigungsgrade.

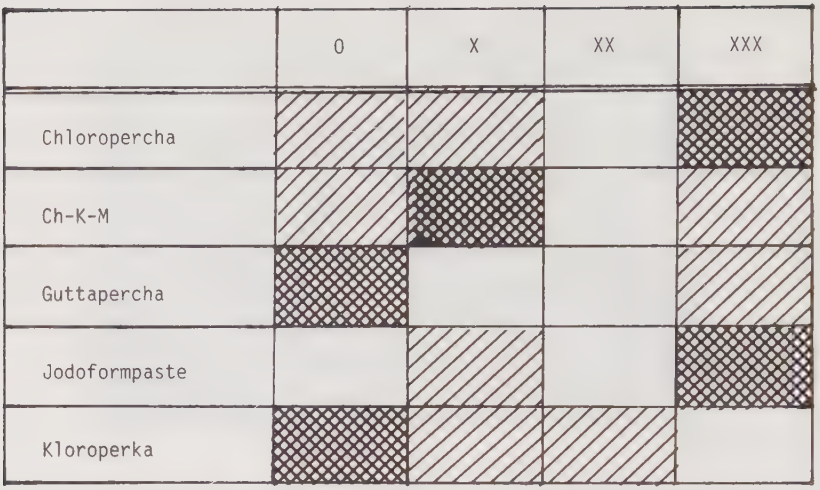


Schaubild Nr. 2
Überblick über die bei den einzelnen Medikamenten vorkommenden Schädigungsgrade, unabhängig von der Liegedauer. Der Bereich des am häufigsten beobachteten Schädigungsgrades ist doppelt schraffiert.

4. Diskussion

Auf die toxische Wirkung von Chloropercha, Ch-K-M, Guttapercha, Kloroperka und Jodoformpaste in vitro auf Zellkulturen hat SCHMALZ 1981 (23, 26) hingewiesen. Auch die Implantation von den genannten Materialien in lebende Gewebe wie in die Knochen, Muskulatur und das Bindegewebe von Meerschweinchen, Ratten und anderen Tieren (2, 3, 4, 8, 9, 12, 13, 15, 17, 21, 22, 25, 27, 28) bewirkt toxische Schädigungen, die histologisch zum Teil als Nekrosen erkennbar sind. Die im Tierexperiment gewonnene Erkenntnis läßt sich auf Verhältnisse am Menschen übertragen, wenn man die in der Literatur (5, 14, 19, 20) teilweise erwähnten Sensibilitätsstörungen im Bereich des Nervus alveolaris mandibularis nach Kontakt mit Wurzelfüllmaterialien als toxische Schädigung ansieht. Es fehlte aber bislang der Beweis, daß die im Tierexperiment z.B. an der Muskulatur festgestellten Schäden analog auch am peripheren Anteil des V. Hirnnerven auftreten. Die von uns durchgeführten Tierexperimente am Nervus mand. der Ratte dienten dem Ziel, Kausalzusammenhänge zwischen der Toxizität des chemischen Stoffes und histologischen Schäden nachzuweisen.

Die Methodik, welche ausführlich beschrieben wird, bezieht sich auf die Wahl des Versuchstiers, die Operationstechnik, die Applikation des Medikaments, die Versuchsdauer, die Präparatentnahme und die Aufarbeitung des Materials zur histologischen Untersuchung.

a) Das Versuchstier

Sprague-Dawley-Ratten sind in der Literatur häufig als Versuchstiere erwähnt. Auch an unserem Haus werden die Tiere schon seit Jahren für Versuche verwendet. Die Haltung der Tiere ist einfach, die Infektionsgefahr gering. Darüberhinaus hat sich gezeigt, daß sie wenig zu Infekten der Mundhöhle und des Pharynx neigen. Besonders Gingivitiden, welche unsere Versuche am ehesten gefährdet hätten, haben wir nicht festgestellt. Auch Infektionen der Wunden, die im Zuge unserer operativen Eingriffe gesetzt wurden, kamen bei 150 Versuchstieren niemals vor, obwohl keine Antibiotika verwendet wurden. Allerdings wurde das Operationsgebiet mit Betaisodona^{R} desinfiziert. Gerade, weil die Wundheilung nicht durch Infektionen gestört war, erscheint uns die Sprague-Dawley-Ratte

als besonders geeignet. Somit ist auch ausgeschlossen, daß die beschriebenen Nervenschäden infektionsbedingt wären.

b) Operationstechnik

Es wurde zur Freilegung des Nerven und der Applikation der Medikamente ein Operationsmikroskop (OP-Mi 1 der Firma Zeiss, Oberkochen) verwendet. Die Lagerung der Versuchstiere während der Operation, die Wahl des Narkoseverfahrens und die Vergrößerung um das 6-fache garantierten die atraumatische Freilegung des Nerven an einer Stelle des Unterkiefers, an der die Außenkortikalis über dem Nerven besonders dünn ist. Auch das Aufbringen von Chloropercha, Ch-K-M, Guttapercha, Jodoform, Kloroperka war bei diesem Verfahren zum einen sehr kontrolliert durchführbar, zum anderen vom Operationstechnischen her atraumatisch, so daß auch von dieser Seite der Methodik keine über die chemisch-toxische Wirkung der Substanzen hinausgehende Schädigung auftrat.

c) Versuchsdauer

Die Versuchsdauer wurde erst im Laufe unserer Untersuchungen festgelegt und für die vorliegende Arbeit auf einen postoperativen Zeitraum bestimmt, der zwischen 3h und 60d lag. Es bleibt weiteren Versuchen überlassen, den Zeitraum zu verkürzen und zu verlängern. Möglicherweise können bei längeren Beobachtungszeiträumen in Zukunft auch weitere Aussagen ermöglicht werden, welche sich im wesentlichen auf reparative und regenerative Vorgänge am Nerven beziehen würden.

Auch eine Aussage über den Ablauf toxischer Schädigungen in der Frühphase wäre wichtig, weil dieser Fragestellung besondere klinische Relevanz zukommt. Je rascher irreversible Schädigungen auftreten, desto rascher muß die Entfernung des Gewebsgiftes vorgenommen werden.

Ebenso kommt der Dauer einer Nervenfunktionsstörung klinische Bedeutung zu, weil z.B. Narben excidiert und entstandene Nervendefekte durch ein Transplantat überbrückt werden müssen. Trotzdem kann, wie die Histologie zeigt, davon ausgegangen werden, daß in dem von uns beobachteten Zeitraum die wesentlichen toxischen Schädigungen und darauffolgende Reaktionen ablaufen.

d) Präparatentnahme

Sie erfolgte nach der intravitalen Fixierung mit 4% gepuffertem Paraformaldehyd. Dadurch wurden Verzögerungen in der Gewebsfixierung vermieden und die Gefahr der Artefaktbildung gering gehalten. Bei der Auswertung waren in den meisten histologischen Präparaten die intrafaszikulären Gefäße weit und frei von Erythrozyten, was für eine erfolgreiche Perfusion und damit eine gute Fixierung spricht. Die dargestellten histologischen Veränderungen an den Nervenfasern sind somit keine postmortal entstandenen Artefakte, sondern intravital entstandene Veränderungen.

Die Nervenentnahme erfolgte in der beschriebenen Weise auf Empfehlung von SCHLOTE (1981, persönliche Mitteilung). Dadurch konnten die Aufbringungsstelle und Teile des Nerven proximal und distal davon gesondert eingebettet und histologisch ausgewertet werden. Die Einbettung in Araldit^{R}, die Semidünnschnitt-Technik und die Färbung mit Toluidinblau (SCHLOTE, persönliche Mitteilung 1981) sind die heute gebräuchlichsten Methoden zur lichtmikroskopischen Beurteilung von peripheren Nerven. Dadurch bleiben alle fraglichen Strukturen wie z.B. Markscheiden, Schwann'sche Zellen, Phagozyten und Perineurium bestens erhalten und stellen sich in gutem Kontrast dar. Die Aufbereitung der Nerven zur histologischen Untersuchung erlaubte uns somit eine Beurteilung des Gewebes an 3 Stellen des Präparates und ließ damit auch eine Beobachtung der Schädigung in ihrer räumlichen Ausdehnung zu. Die Einbettung in Kunststoff ermöglicht darüberhinaus eine elektronenmikroskopische Aufarbeitung des Materials, was weiteren Arbeiten überlassen bleibt.

Diskussion der Ergebnisse

Da bisher keine Untersuchungen über die Neuro-Toxizität von Wurzelkanalfüllmaterialien vorliegen, haben wir keinen Vergleich mit anderen Autoren. Die Ergebnisse der Toxizitätsuntersuchungen an anderen Geweben lassen sich nur bedingt mit den Ergebnissen unserer Untersuchungen vergleichen. Die einzelnen Literaturstellen werden deshalb nicht jede für sich mit unseren Ergebnissen verglichen, sondern nur summarisch erwähnt.

Zur Darstellung der Toxizität der applizierten Materialien wurde der Versuch einer Klassifizierung durchgeführt, wobei die beschriebene Sys-

tematik durch weitere Untersuchungsergebnisse verändert werden kann. Die Klassifizierung orientiert sich an den histologisch faßbaren Schädigungen am Nerven und versucht, diese qualitativ und quantitativ zu erfassen.

Da der periphere Nerv wie viele Gewebe auf verschiedene Noxen uniform mit Nervenfaserschädigungen verschiedener Grade bis zum Nervenfaseruntergang reagiert, könnten die beobachteten histologischen Veränderungen außer durch toxische Wirkungen auch durch mechanische Schädigungen entstanden sein. Durch die schonende Operationsweise wurde eine Nervenfaserzerreißung praktisch ausgeschlossen. Durch das Verteilungsmuster der Nervenfaseruntergänge im Faszikelquerschnitt kann man Schädigungen, die durch Quetschung und Druck entstanden sind, von toxischen Schäden unterscheiden. Bei Druckeinwirkung kommt es disseminiert über den Faszikelquerschnitt zu Myelinscheidenverquellungen, so daß im histologischen Präparat ausgefüllte Nervenfasern ohne sichtbares Axon auftreten. Diese Veränderungen traten bei unserer Untersuchung vereinzelt auf und sind in Abb. 13 neben anderen, toxisch bedingten Veränderungen zu sehen.

Toxische Schäden zeigen sich dagegen in sektorförmig angeordneten Nervenfaseruntergängen, die je nach Eindringtiefe des Materials mehr oder weniger große Bezirke des Nervenquerschnitts ausmachen. Die meisten von uns beobachteten Nervenfaserschädigungen waren sektorförmig im Nervenquerschnitt angeordnet und betrafen zum Teil auch nur einen von zwei dargestellten Faszikeln, so daß sie als toxische Schädigungen anzusehen sind.

Bei Chloropercha (De Trey) ergaben sich schwere Schäden mit Teiluntergängen von Nervenfaszikeln, die vor allem nach 3 und 7 Tagen beobachtet wurden. In der Frühphase nach 3 Stunden stellten wir keine faßbaren Schädigungen fest. Auch nach 14 Tagen wurden noch Schäden mäßigen bis mittelschweren Grades festgestellt. Nach 60 Tagen fand sich das Bild einer bindegewebigen Narbe mit dem erfolglosen Versuch einer Regeneration, der sich in ungeordneten Axoninseln innerhalb der Narbe darstellte. Chloropercha erwies sich als das toxischste Material der hier untersuchten Gruppe. Es erwies sich auch toxischer als Jodoformpaste, da dort Zeichen der Regeneration gefunden wurden. Die Ergebnisse stimmen insoweit mit Ergebnissen in der Literatur überein (17, 23, 25, 26, 28), als auch dort in der Anfangsphase der Einwirkung von Chloropercha auf andere

Gewebe Schädigungen festgestellt wurden. Diese werden dort als Wirkung des aus der noch weichen Masse austretenden Chloroform gedeutet.

Bei Ch-K-M wurden nach dem beschriebenen Schema zum Teil keine Schädigungen, zum Teil Schädigungen mäßigen bis mittelschweren Grades festgestellt. Die Schäden traten vor allem in der Frühphase auf. In der Spätphase nach 14 und 60 Tagen traten Anzeichen für eine Regeneration auf. Vor allem das Auftreten kleiner Nervenfasern mit dünnen Myelinscheiden bei ansonsten intakten Nervenquerschnitten kann in diese Richtung gedeutet werden. Ch-K-M, das Chlorphenol und Kampher als Hauptwirksubstanzen enthält, erwies sich als toxischer als Guttapercha, etwa gleich toxisch wie Kloroperka der Firma Nygaard-Østby, aber weniger toxisch als Chloropercha (De Trey) und Jodoformpaste nach Walkhoff. Unsere Ergebnisse entsprechen den Angaben in der Literatur (1, 12, 18, 21, 23) über die Toxizität von Chlorphenol an anderen Geweben und an Zellkulturen.

Guttapercha, das in Form von Guttaperchaspitzen (De Trey) an den Nerven angelagert wurde, bewirkte keine histologisch faßbaren Schäden. Die vollständige Zerstörung des Nerven nach 7 Tagen ist wahrscheinlich auf eine Schädigung während der Operation zurückzuführen, da sich bei der histologischen Auswertung Zeichen der mechanischen Desintegration und die Einspießung eines Knochensplitters in den Nerven zeigten. Guttapercha erwies sich in unserer Untersuchung als nicht neurotoxisch. Untersuchungen an anderen Geweben (2, 3, 9, 13, 15, 23, 26, 27, 28) mit Guttapercha, das in dieser Hinsicht sehr gut untersucht ist, ergaben im Hinblick auf die Gewebsverträglichkeit ähnliche Ergebnisse.

Jodoformpaste nach Walkhoff bewirkte mittelschwere bis schwere Schädigungen mit Teildegeneration von Nervenfaszikeln. Die Schädigungen waren schon nach 3 Stunden anhand von Störungen der Anfärbbarkeit der Myelinscheiden faßbar. Die beiden fleckförmigen Areale innerhalb des Nerven, die sich nach 14 Tagen zeigten, können als Gebiete untergegangener Nervenfasern ohne Regeneration gedeutet werden. Nach 60 Tagen zeigten sich jedoch Zeichen abgelaufener Regeneration, wofür vor allem das Auftreten vieler kleiner Nervenfasern mit dünnen Myelinscheiden in einer umschriebenen Zone des Nervenquerschnitts spricht. Jodoformpaste erwies sich in der hier dargestellten Medikamentengruppe als das neben Chloropercha toxischste Material. Im Gegensatz zu Chloropercha zeigten sich jedoch nach

60 Tagen Zeichen der Regeneration. Unsere Ergebnisse entsprechen Ergebnissen, die an der Muskulatur und am Bindegewebe der Ratte (4) und an überstopften Rattenmolaren (8, 17) erhoben wurden. Auch die klinischen Erfahrungen beim Menschen nach Kontakt von Jodoformpaste mit dem 3. Ast des V. Hirnnerven im Unterkieferbereich (24) bestätigen unsere Ergebnisse. Wie weit sich jedoch die Fähigkeit zur Regeneration beim Menschen findet, kann auf Grund unserer Untersuchungen nicht dargestellt werden.

Bei Kloroperka (Nygaard-Østby) beobachteten wir sehr unterschiedliche Befunde. Zum einen zeigten sich mittelschwere Schädigungen, vor allem nach 3 Tagen, dann auch Zeichen der abgelaufenen Regeneration nach 60 Tagen, wiederum ersichtlich an vielen kleinen Axonen mit dünner Myelinscheide in einer umschriebenen Zone. Zum anderen fanden sich keine Schäden in der Frühphase, auch nicht nach 7 und 14 Tagen. Dies kann auf die unterschiedliche Reaktionsweise der Rattenindividuen oder auf einen mangelhaften Kontakt zwischen Nerv und Material zurückzuführen sein. Auffällig war jedoch die sehr ausgeprägte aseptische Entzündung und die starke Bindegewebsreaktion des Epineuriums. Kloroperka erwies sich in unserer Untersuchung als mäßig toxisch, etwa gleich wie Ch-K-M, aber weniger toxisch als Jodoformpaste und Chloropercha, das eine ähnliche Zusammensetzung wie Kloroperka hat. Dies widerspricht der Literatur (22, 23, 28) insofern, als dort am Bindegewebe der Ratte stärkere Schäden - vor allem, was die zeitliche Dauer betrifft - als bei Chloropercha festgestellt wurden. Übereinstimmend wird dort aber auch eine starke entzündungsfördernde Potenz für Kloroperka beschrieben.

Zusammenfassend läßt sich auf Grund unserer Klassifizierung eine Reihenfolge der Medikamente nach aufsteigender Toxizität festlegen. Am wenigsten toxisch ist reine Guttapercha, mäßig bis mittelstark toxisch wirken Ch-K-M und Kloroperka (Nygaard-Østby), stark toxisch sind Chloropercha und Jodoformpaste.

Für regenerative Prozesse gibt es für Ch-K-M nach 14 und 60 Tagen, für Jodoformpaste und Kloroperka nach 60 Tagen Hinweise. Die neuaussprossenden Axone können zu einer Funktionswiederherstellung führen, wenn sie vom proximalen Ende des Nerven das geschädigte Gebiet, das sich klinisch oft als Narbe darstellt, überwinden können. Über die Funktionswiederherstellung können wir in dieser Arbeit keine Aussage treffen.

Auf Grund unserer Untersuchungen konnte geklärt werden, daß es distal der toxischen Schädigung am Nerven zu einer Degeneration der Axone mit Untergang der Myelinscheiden kommt. Zeichen dieser Degeneration und ihr Fortschreiten in die Peripherie wurden schon nach 3 Tagen beobachtet. Über die Dynamik des Fortschreitens läßt sich erst nach weiterer elektronenmikroskopischer Auswertung des histologischen Materials Genaueres aussagen.

Daß die Schädigung am Ort der Medikamentenapplikation zu einer Narbe führen kann, zeigt das Ergebnis von Chloropercha nach 60 Tagen. Es wurde nicht beobachtet, daß Nervenfasern durch die Narbe hindurch ihren Weg in das degenerierte Ende des Nerven finden.

Es ist zu bemerken, daß die meisten der untersuchten Materialien histologisch faßbare Schädigungen am Nerven hinterlassen. Auch für die von DOBLER (7) und MOSER (16) untersuchten Medikamente ergaben sich ähnliche Ergebnisse. Die Schäden waren für manche Präparate wie Amalgam (7) und Kloroperka relativ gering und traten bei den meisten nicht in den ersten 3 Stunden auf. Für die Klinik ist zu folgern, daß bei Übertritt dieser Medikamente aus dem Wurzelkanal in den Kanal des Nervus alveolaris inferior genügend Zeit zur Entfernung des Materials bleibt, bevor der Nerv nachhaltig geschädigt wird. Über den Funktionszustand des Nerven in diesem Stadium kann jedoch im Rahmen dieser Untersuchung keine Aussage gemacht werden.

Folgendes Vorgehen ist auf Grund unserer Arbeit in der Behandlung der oben geschilderten Fälle zu empfehlen. Materialien, die faßbare Schädigungen in den ersten Stunden verursachen, wie zum Beispiel Jodoformpaste und Ch-K-M, sind sofort notfallmäßig zu entfernen. Bei Materialien, die Schäden erst später verursachen, hat man Zeit zur Entfernung. Trotzdem wird empfohlen, so früh wie möglich operativ einzugreifen, da das Ausmaß der Schädigung auch von der Einwirkdauer abhängt. Dies gilt besonders für Chloropercha, Kloroperka und die entsprechenden Präparate, die MOSER (16) und DOBLER (7) beschrieben haben. Für spätere Eingriffe bleiben folgende Möglichkeiten der Therapie:

a) die Entfernung des Materials,
b) die Neurolyse,
c) bei völlig zerstörtem Nerven das Nerventransplantat.

5. Zusammenfassung

Untersucht wurde in der vorliegenden Arbeit die direkte Neurotoxizität von Chloropercha, Ch-K-M, Guttapercha, Jodoformpaste und Kloroperka auf den peripheren Nerven. Dazu wurde ein Tierversuch an der Ratte unternommen. Die Materialien wurden jeweils 7 Tieren am N. mandibularis appliziert. Nach unterschiedlicher Liegedauer, die zwischen 3 Stunden und 60 Tagen lag, wurden die Tiere getötet und der Nerv histologisch aufgearbeitet. Die Auswertung ergab nur für Guttapercha keine Toxizität. Alle anderen Medikamente hinterließen am Nerven histologisch faßbare Schädigungen. Diese traten bei Ch-K-M und Jodoformpaste schon in den ersten Stunden auf. Die Schäden waren bei Ch-K-M und Kloroperka mäßig bis mittelschwer, bei Chloropercha und Jodoformpaste schwer mit Untergängen von Nervenfaszikeln. Bei Chloropercha fand sich nach 60 Tagen eine Narbe, bei Ch-K-M, Jodoformpaste und Kloroperka ergaben sich Zeichen der Regeneration nach 60 Tagen. Das Ausmaß und der zeitliche Ablauf der Schädigungen ergeben Hinweise auf das therapeutische Vorgehen bei Überstopfung der genannten Materialien in den Kanal des N. alveolaris inferior beim Menschen.

Anhang

1. Zusammensetzung der in dieser Arbeit untersuchten Wurzelkanalfüllmaterialien. Die Zusammensetzungen werden nach Herstellerangaben beschrieben.

1. Chloropercha (Fa. De Trey)
   - 49% Zinkoxid
   - 19,6% weiße Guttapercha
   - 19,6% Kanadabalsam
   - 11,8% Kolophoniumharz

   Flüssigkeit: Chloroform

2. Ch-K-M nach Professor Walkhoff (Fa. Adolf Haupt)
   - Chlorphenol
   - Kampfer
   - Menthol

3. Guttapercha (Fa. De Trey)
   - weiße Guttapercha in Form von Guttaperchaspitzen

4. Jodoformpaste nach Professor Walkhoff (Fa. Adolf Haupt)
   - 64% Jodoform
   - 3% Chlorphenol
   - 8% Kampfer

5. Kloroperka (Fa. Nygaard-Østby)
   - Zinkoxid
   - Guttapercha
   - Kanadabalsam
   - Naturharze

   Flüssigkeit: Chloroform

2. Rezept für die Einbettung der Nerven in Araldit^{R}:

1. Waschpuffer (0,1 M Cacodylatpuffer (pH 7,4) mit 0,2 M Saccharose)
2. 1% OsO_4 (aus 2% Stammlösung und 0,1 M Cacodylatpuffer ohne Saccharose im Verhältnis 1:1)
3. Waschpuffer (s.o.)
4. 50% Alkohol
5. 70% Alkohol
6. 96% Alkohol
7. 100% Alkohol
8. 100% Alkohol
9. Propylenoxid
10. Propylenoxid
11. Propylenoxid + Araldit 1:1
12. Araldit (reine Mischung)
13. Araldit (in Formen gießen).

6. Literatur

1 - ASAI, L.E., NAKAMARU, Y., YAMAGISCHI, A., KINOSHITA, M. und SEKINE, N. - Clinico-pathological observations on paramonochlorphenol compounds in endontics - Bull. Tokyo Dent. Coll. 14, 35 (1973)

2 - BERNHARDT, H. und EULIG, H. G. - Die Reaktion des Knochengewebes auf in die Markhöhle bei Meerschweinchen implantierte Guttapercha. - Dtsch. Zahnärzteblatt 7, 295 (1953)

3 - BOULGER, E. P. - The foreign body reaction of rat tissue to Guttapercha. - J. Amer. dent. Ass. 20, 1473 (1933)

4 - BRANZI, A., BOREA, G. und CUPPIN, A. - Biologische Kontrollen von Materialien zur Wurzelkanalfüllung. - Zahnärztliche Praxis 19, 219 (1968)

5 - CREPY, C. und LEROUX, J. - Les atteints du nerf dentaire inferieur au cours des traitments radiculaires. - Rev. de Stom. 74, no 7, 555-560 (1973)

6 - DELAIRE, J., BILLET, J., LUMINEAU, J. P. und SCHMIDT, J. - Consideration sur le refoulment dans le canal dentaire inferieur de substance obturatrice. - Rev. de Stom. 78, no 5, 323-332 (1977)

7 - DOBLER, U. - Schädigung des Nervus mandibularis der Ratte durch AH26, Amalgam, Asphaline A, Calxyl und Cresytin W. - Dissertation Tübingen (noch nicht veröffentlicht)

8 - ERAUSQUIN, J., und MUZURABAL, M. - Necrosis of cementum induced by rootcanal treatments in the molar teeth of rats. - Arch. Oral Biol. 12, 1123 (1967)

9 - EULIG, H. G. und BERNHARDT, H. - Die Reaktion verschiedener Gewebe auf implantiertes Palavit, Paladon und Guttapercha. - Dtsch. Zahnärzteblatt 7, 227 (1953)

10 - FORMAN, G. H. und ROOD, J. P. - Successful retrieval of endodontic material from the inferior alveolar nerve. - J. Dent. 5, 47 (1977)

11 - GROSSMAN, L. J. und TATOIAN, J. - Paresthesia from N2 or N2 Substitute. - Oral Surg. 45, 114 (1978)

12 - HARRISON, J. W. und MADONIA, J. V. - The toxicity of parachlorphenol. - J. Oral Surg. 32, 90 (1971)

13 - KLÖTZER, W. T. - Tierexperimentelle Prüfung von Materialien und Methoden der Kronen- und Brückenprothetik. - Habilitationsschrift Tübingen (1971)

14 - LINDNER, G. - Irritation des Nervus mentalis nach Wurzelfüllung des linken, unteren zweiten Prämolaren. - Quintess. zahnärztl. Lit. 22, Heft 12, Referat Nr. 4479, S. 29 (1971)

15 - MITCHELL, D. F. - The irritational qualities of dental material. - J. Amer. dent. Ass. 59, 954 (1959)

16 - MOSER, M. - Schädigung des Nervus mandibularis der Ratte durch Dontisolon, Endomethasone, Grossman-Zement, Ledermix und N2. - Dissertation Tübingen (im Druck)

17 - MURUZABAL, M., ERAUSQUIN, J. und DEVOTO, F. C. H. - A study of periapical overfilling in root canal treatment in the molar of the rat. - Arch. Oral Biol. 11, 373-383 (1966)

18 - NATHAN, P. W., SEARS, T. A. und SMITH, M. C. - Effects of Phenol Solutions on the Nerve Roots of the Cat. - J. neurol. Sci. 2, 7-29 (1965)

19 - ORLAY, H. G. - Overfilling in the root canal treatment. Two accidents with N2. - Brit. Dent. J. 120, 376 (1966)

20 - PFEIFFER, G.und LENTRODT, J. - Die forensische Bedeutung von chirurgischen Läsionen sensibler Nerven im Mund-Kiefer-Gesichts-Bereich. - Dtsch. zahnärztl. Z. 35, 204 (1980)

21 - POWELL, D. L., MARSHALL, F. J. und MELFI, R. C. - A histopathologic evaluation of tissue reactions of the minimum effective doses of some endodontic drugs.- Oral Surg. 36, 261 (1973)

22 - RAPPAPORT, H. G. L. und KAPSIMALIS, P. - Toxicity of endodontic filling materials. - Oral Surg. 18, 785 (1964)

23 - SCHMALZ, G. - Die Gewebeverträglichkeit zahnärztlicher Materialien. - Habilitationsschrift Tübingen, Copythek, Thieme (1981)

24 - SCHMELZLE, R. - Diagnostik und Therapie der iatrogenen Schädigungen des Nervus mandibularis durch Wurzelkanalfüllmaterialien. - Vortrag bei der Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Zahn-,

Mund- und Kieferheilkunde, Garmisch 1982

25 - SCHUBERT, L. - Über die Gewebeverträglichkeit einiger Kunstharz-Wurzelfüllungsmaterialien. - Dtsch. zahnärztl. Z. 9, 267 (1954)

26 - SPANGBERG, L. - Biological effects of root canal filling materials. V.) Toxic effect in vitro of root canal filling materials on He-La-cells and human skin fibroblast. - Odont. Revy 20, 427 (1969)

27 - SPANGBERG, L. - Biological effects of root canal filling materials. VII.) Reaction of bony tissue to implanted root canal filling materials in guinea pigs. - Odont. T. 77, 133 (1969)

28 - WOLFSON, E. M. und SELTZER, S. - Reaction of rat connective tissue to some Guttapercha formulations. - J. Endodont. 12, 395 (1975)

Lebenslauf:

Am 29. Juli 1957 wurde ich, Stephan Dinkelacker als 4. Kind des Oberstudiendirektors Siegfried Dinkelacker und seiner Frau Aksa, geb. Neuffer in Stuttgart geboren.

April 1964	Einschulung in die Grund- und Hauptschule Stuttgart-Möhringen.
September 1967	Karlsgymnasium Stuttgart
Mai 1976	Abitur am Karlsgymnasium
September 1976	Beginn des Studiums der Medizin an der Universität Hohenheim
September 1977	Wechsel an die Universität Tübingen
August 1978	Ärztliche Vorprüfung
März 1980	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
März 1982	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
	danach Praktisches Jahr am Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart
26. April 1983	3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung und mündliche Prüfung am Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart
29. April 1983	Approbation als Arzt durch das Regierungspräsidium Stuttgart
Juni 1983	Aufnahme der Tätigkeit eines Zivildienstleistenden Arztes an der Filderklinik in Filderstadt-Bonlanden